



## **Dopa-responsieve dystonie**

### **Wat is dopa-responsieve dystonie?**

Dopa-responsieve dystonie is een aandoening waarbij de armen en benen van kinderen in een afwijkende stand gaan staan waardoor het bewegen moeilijker wordt. Dit wordt dystonie genoemd. Deze dystonie neemt toe in de loop van de dag. De dystonie vermindert na het geven het medicijn L-dopa.

### **Hoe wordt een dopa-responsieve dystonie ook wel genoemd?**

Een doparesponsieve dystonie wordt ook wel Segawa dystonie genoemd. Segawa is een arts die dit syndroom beschreven heeft. Doparesponsieve dystonie wordt ook wel afgekort met de letters DRD. Doparesponsieve dystonie wordt ook wel hereditaire progressieve dystonie met diurnale fluctuaties genoemd. De term hereditair geeft aan dat deze ziekte erfelijk is. De term progressief geeft aan dat de klachten geleidelijk aan toenemen. De term dystonie geeft de vreemde bewegingen en afwijkende stand van bijvoorbeeld de armen en benen aan. Diurnale fluctuaties geeft aan dat de ernst van de klachten over de dag heen wisselt.

Nog een andere naam voor doparesponsieve dystonie is DYT-5 dystonie. Er bestaan verschillende vormen van dystonie die allemaal een nummer hebben gekregen. Doparesponsieve dystonie heeft het cijfer 5 gekregen, vandaar de naam DYT-5.

### **Hoe vaak komt doparesponsieve dystonie voor bij kinderen?**

Doparesponsieve dystonie is een zeldzame aandoening, het is niet goed bekend hoe vaak deze aandoening voorkomt bij kinderen. Omdat deze diagnose niet gemakkelijk te stellen is, zal ook bij lang niet alle kinderen de diagnose gesteld zijn.

### **Bij wie komt doparesponsieve dystonie voor?**

Doparesponsieve dystonie begint al op kinderleeftijd, meestal tussen de leeftijd van één en twaalf jaar oud. Gemiddeld zijn kinderen zes jaar oud wanneer zij hun eerste klachten krijgen. Doparesponsieve dystonie komt vaker bij meisjes dan bij jongens voor.

### **Wat is de oorzaak van een doparesponsieve dystonie?**

#### *Fout in erfelijk materiaal*

Doparesponsieve dystonie wordt veroorzaakt door een fout in het erfelijk materiaal. Er zijn inmiddels meerder foutjes in het erfelijk materiaal bekend. Bij drie van de vijf kinderen zit de fout op chromosoom 14. De plaats in het erfelijk materiaal waar de fout zit wordt het GCH1-gen genoemd.

Ook een foutje in het erfelijk materiaal ter plaatse van het tyrosine-hydroxylase (TH) gen kan een doparesponsieve dystonie veroorzaken, net als een foutje ter plaatse van sepiapterine reductase (SR-gen)

#### *Ander eiwit*

Als gevolg van de fout in het erfelijk materiaal worden bepaalde eiwitten niet goed aangemaakt. Deze eiwitten spelen een belangrijke rol bij de aanmaak van het stofje dopamine. Door het ontbreken van het eiwit wordt er onvoldoende dopamine aangemaakt.

#### *De aanmaak van dopamine*

Dopamine wordt gemaakt uit het stofje tyrosine. De omzetting van tyrosine naar dopamine wordt geregeld door het stofje tyrosinehydroxylase samen met het stofje tetrahydrobiopterine (BH4). Zowel een tekort aan tyrosinehydroxylase als een tekort aan BH4 kan er voor zorgen dat er onvoldoende dopamine kan worden aangemaakt. Het stofje GCH-1 is belangrijk bij de



aanmaak van dit BH<sub>4</sub>, zonder GCH-1 kan er geen BH<sub>4</sub> aangemaakt worden en daarmee geen dopamine.

## *Dopamine*

Dopamine is een boodschapperstofje in de hersenen. Door middel van dopamine kunnen verschillende hersencellen met elkaar communiceren. Dopamine als boodschapperstofje speelt met name een rol in de diepe kernen van de hersenen. Deze worden ook wel basale kernen genoemd. Deze gebieden van de hersenen spelen een belangrijke rol bij het bewegen. Door een tekort aan dopamine in de basale kernen ontstaan afwijkende bewegingen in de vorm van dystonie.

## *Dagschommelingen*

De aanmaak van het stofje dopamine kent bij ieder mens een dagritme. De meeste dopamine wordt 's nachts aangemaakt tijdens de REM-slaap. Daarom is de hoeveelheid dopamine 's ochtends op zijn hoogst en aan het eind van de dag op het laagst. Wanneer er problemen zijn met de aanmaak van voldoende dopamine zullen daarom als eerste aan het eind van de dag problemen ontstaan.

## *Erfelijkheid*

Doparesponsieve dystonie is een aandoening die wordt veroorzaakt door een fout in het erfelijk materiaal. De meestvoorkomende vorm van doparesponsieve dystonie wordt veroorzaakt door het GCH-1 gen erft autosomaal dominant over. Dat houdt in dat een fout op één van de twee chromosomen een al voldoende is voor het ontstaan van de ziekte. Dit in tegenstelling tot een autosomaal recessieve ziekte, waarbij iemand pas de ziekte krijgt wanneer allebei de chromosomen een fout bevatten.

Er bestaan ook een autosomaal recessieve vorm van doparesponsieve dystonie die veroorzaakt wordt door fouten in het GCH-1 gen. Andere fouten die op deze manier overerven zijn de tyrosine hydroxylase deficiëntie of fouten die leiden tot onvoldoende aanmaak van tetrahydrobiopterine.

De recessief overervende syndromen verlopen vaak ernstiger dan de dominant overervende syndromen.

## **Wat zijn de symptomen van een doparesponsieve dystonie?**

### *Variatie*

Er bestaat een grote variatie in hoeveelheid en ernst van de symptomen tussen verschillende kinderen met een doparesponsieve dystonie. De doparesponsieve dystonie veroorzaakt door een fout in het GCH-1 gen vertoont een milder beeld dan doparesponsieve dystonie veroorzaakt door een tyrosinehydroxylase deficiëntie of een sepiapterine reductase (SR-gen)

### *Dystonie*

Bij de meeste kinderen begint de dystonie aan de voeten en aan de benen. Ze ervaren dit als een stijf gevoel aan de benen. De benen gaan af en toe in een vreemde stand staan, waarbij de voet vaak naar binnen en beneden wordt gericht. Hierdoor gaan kinderen op hun tenen lopen. Vaak worden de voeten vreemd neergezet. Kinderen met een doparesponsieve dystonie vallen gemakkelijker.

Bij een klein deel van de kinderen begint de dystonie aan de arm, de arm en/of de hand worden in een vreemde stand gehouden.

Geleidelijk aan kan de ziekte zich uitbreiden naar andere delen van het lichaam.



## *Vermoeidheid*

Veel kinderen ervaren vermoeidheid en in een zwaar stijf gevoel in de benen na enige tijd lopen of bewegen. Ook kunnen ze kramp in de benen krijgen.

## *Langzaam*

Kinderen met een doparesponsieve dystonie bewegen vaak langzamer en trager dan leeftijdsgenoten. Ze kunnen niet zo hard lopen en rennen. Het is vaak moeilijk om snelle bewegingen uit te voeren zoals typen en piano spelen.

## *Holle rug*

Veel kinderen die als gevolg van een doparesponsieve dystonie op hun tenen gaan lopen, gaan ook lopen met een holle rug. Zo voorkomen ze dat ze te veel vallen. Als gevolg van deze holle rug kunnen rugklachten ontstaan.

## *Dagschommelingen*

Bij de meeste kinderen varieert de ernst van de klachten over de dag. Meestal zijn de klachten 's ochtends nauwelijks of niet aanwezig en aan het eind van de dag op zijn ergst. Per dag kunnen de klachten variëren.

## *Ontwikkelingsachterstand*

Jonge kinderen met een doparesponsieve dystonie kunnen zich langzamer ontwikkelen dan andere kinderen omdat ze gehinderd worden door de dystonie. Dit geldt met name voor kinderen waarbij de dystonie al op jonge leeftijd aanwezig is. Door de dystonie gaan kinderen later rollen, zitten, staan en lopen. De meeste kinderen leren wel lopen. Meestal ziet dit lopen er wat houterig uit. Ook vallen kinderen met een doparesponsieve dystonie gemakkelijker. Kinderen met een doparesponsieve dystonie door een fout in het GCH-1-gen hebben geen problemen met leren en onthouden. Hun intelligentie is normaal. Kinderen met een autosomaal recessieve vorm van doparesponsieve dystonie kunnen wel problemen met leren en onthouden hebben.

## *Vastgroeien van de gewrichten*

Als gevolg van de afwijkende stand van een arm of been, kunnen bepaalde gewrichten onvoldoende bewogen worden, waardoor ze vast kunnen gaan groeien. Dit wordt een contractuur genoemd.

## *Kleine lengte*

Kinderen met een doparesponsieve dystonie die pas laat ontdekt en behandeld worden kunnen als gevolg van de dystonie klein van lengte blijven.

## *Trillen*

Oudere kinderen kunnen last van trillende handen en armen. Het trillen is op zijn ergst wanneer een bepaalde houding langere tijd volgehouden moet worden (zoals bij tillen).

## *Parkinsonachtige klachten*

Geleidelijk aan kunnen ook parkinsonachtige klachten ontstaan. Meestal is dit pas op volwassen leeftijd. Het gezicht beweegt minder mee tijdens lachen of bijvoorbeeld huilen. Volwassenen bewegen trager en langzamer. Het lopen gaat met kleinere stapjes, de armen bewegen minder mee. Snel veranderen van beweging is moeilijk, volwassenen kunnen dan gemakkelijk hun evenwicht verliezen.



## *Slapen*

Sommige kinderen met een doparesponsieve dystonie hebben problemen met slapen. Ze slapen vaak kort en zijn vroeg wakker.

## *Andere vormen van dystonie*

Een klein deel van de kinderen en jongeren met doparesponsieve dystonie heeft ook andere vormen van dystonie zoals een schrijverskramp (de handen verkrampen tijdens het schrijven), torticollis (het hoofd draait naar een kant toe) of oromandibulaire dystonie (de mond en de onderkaak staan in een vreemde stand).

## **Hoe wordt de diagnose doparesponsieve dystonie gesteld?**

### *Verhaal en onderzoek*

Aan de hand van het verhaal van een kind in combinatie met de bevindingen bij het onderzoek kan de diagnose doparesponsieve dystonie worden vermoed. Vaak is het moeilijk om deze diagnose te stellen en kan het enige tijd duren voordat de diagnose gesteld wordt. Bij veel kinderen wordt in het begin van de ziekte de diagnose cerebrale parese gesteld. Ook kan een andere dystonievorm de dystonia musculorum deformans met name in het begin van de ziekte veel lijken op een doparesponsieve dystonie.

### *Proefbehandeling met dopamine*

Doparesponsieve dystonie reageert goed op een lage dosering van het stofje L-Dopa. Daarom kan een proefbehandeling worden gegeven met het medicijn L-dopa in combinatie met carbidopa. Bij kinderen met deze aandoening zullen de klachten verbeteren. De snelheid waarmee de klachten verbeteren varieert per kind, net als de hoeveelheid L-dopa die nodig is om te verbeteren.

L-dopa wordt gecombineerd met carbidopa om er voor te zorgen dat L-dopa niet buiten de hersenen al omgezet wordt in dopamine, maar alleen in de hersenen.

### *Bloedonderzoek*

Vaak zal er bloedonderzoek verricht worden om andere oorzaken van dystonie uit te sluiten. Zo wordt er gekeken naar de vorm van de rode bloedcellen om te kijken of er sprake zou kunnen zijn van neuro-acanthose. Ook wordt er gekeken of er sprake zou kunnen zijn van de ziekte van Wilson door te kijken naar het stofje ceruloplasmine en koper.

### *Liquor onderzoek*

Bij kinderen met de verdenking op een doparesponsieve dystonie wordt vaak liquor onderzoek verricht. Liquor is het vocht wat rondom de hersenen en het ruggenmerg stroomt. Liquor wordt verkregen door middel van een ruggenprik. Het stofje bipterine en neopterine blijken vaak verlaagd te zijn in de liquor.

### *DNA-onderzoek*

Door middel van bloedonderzoek kan bij een deel van de kinderen de fout in het erfelijk materiaal van het GCH-1 gen worden aangetoond. Bij een ander deel van de kinderen wordt een fout gevonden in het tyrosinehydroxylase gen. Bij een klein deel van de kinderen wordt een fout gevonden in het DYT-14 gen.

### *MRI-scan*

Vaak zal bij kinderen met een dystonie een MRI-scan van de hersenen gemaakt worden om te kijken of er afwijkingen te zien ter plaatse van de basale kernen. Deze worden meestal niet gevonden.



## *Phenylalanine-belastingstest*

Bij twijfel over de diagnose kan een phenylalanine belastingstest worden uitgevoerd. Bij dit stofje krijgen kinderen extra phenylalanine toegediend. Er wordt dan gekeken of dit phenylalanine kan worden opgeruimd door het lichaam. Voor de afbraak van phenylalanine is ook het stofje BH4 nodig. Wanneer er onvoldoende BH4 kan worden aangemaakt, kan het phenylalanine niet worden afgebroken en blijft het phenylalanine in het bloed verhoogd. Dit testje is dus niet positief bij een tyrosinehydroxylase deficiëntie.

## **Hoe wordt doparesponsieve dystonie behandeld?**

### *L-Dopa*

De dystonie bij doparesponsieve dystonie reageert vaak goed op een lage dosering van het medicijn L-Dopa. Dit L-Dopa wordt in de hersenen omgezet in dopamine, het stofje waar kinderen met een doparesponsieve dystonie een tekort aan hebben. Het tekort aan dopamine wordt zo aangevuld, waardoor kinderen met een doparesponsieve dystonie minder klachten krijgen. Vaak hebben kinderen met een doparesponsieve dystonie maar een lage hoeveelheid van het medicijn L-dopa nodig.

Vroegtijdige behandeling met L-Dopa kan veel problemen zoals contracturen en onvoldoende lengtegroei voorkomen. Bij de autosomaal recessieve vormen van doparesponsieve dystonie kan zo ook het ontstaan van problemen met leren en onthouden voorkomen worden of tot stilstand gebracht worden.

### *Andere medicijnen*

Andere medicijnen die een positief effect kunnen hebben op de klachten zijn trihexifenidyl (Artane ®), carbamazepine (Tegretol ®), tetrahydrobiopterine en 5-hydroxytryptofaan. Ook kunnen plaatselijke injecties met botulinetoxine de dystonie plaatselijk verminderen.

### *Fysiotherapie*

Een fysiotherapeut kan adviezen geven hoe zo goed mogelijk te lopen en te bewegen. Ook kan de fysiotherapeut helpen om vastgroeien van gewrichten te voorkomen.

### *Revalidatiearts*

Een revalidatiearts begeleidt vaak kinderen met een doparesponsieve dystonie. De revalidatiearts kan adviezen geven voor hulpmiddelen die bijvoorbeeld het schrijven gemakkelijker kunnen maken. Vaak doet de revalidatiearts dit samen met de ergotherapeut. Soms zijn spalken en kokers nodig om de afwijkende stand van de voeten die al ontstaan is als gevolg van de dystonie te verbeteren.

### *Begeleiding*

Begeleiding van kinderen en hun ouders met een doparesponsieve dystonie is belangrijk. Via de patiëntenvereniging van dystoniepatiënten kunnen kinderen en hun ouders in contact komen met andere kinderen met dezelfde of een vergelijkbare aandoening. Ook is het mogelijk om een oproepje te plaatsen op het forum van deze site om op deze manier in contact te komen met andere kinderen en hun ouders.

Een maatschappelijk werkende of een psycholoog kunnen begeleiding geven bij het verwerken van het hebben van een chronische ziekte en het geven van een plaats in het leven.



## **Wat betekent het hebben van een doparesponsieve dystonie voor de toekomst?**

### *Chronische ziekte*

Doparesponsieve dystonie is een ziekte die het hele leven aanwezig blijft. De klachten kunnen geleidelijk aan toenemen. Per kind verschilt de snelheid van toename van de klachten. Kinderen waarbij de eerste klachten op jongere leeftijd beginnen, ontwikkelen tijdens het leven vaak meer klachten dan kinderen waarbij de klachten pas op latere leeftijd beginnen. De meeste kinderen worden gedurende langere tijd weinig gehinderd door de klachten, wanneer ze een behandeling krijgen met L-dopa. De meeste kinderen kunnen al dan niet met aanpassingen een normaal leven leiden. Meestal blijven de klachten na het 30<sup>e</sup> levensjaar min of meer stabiel en verergeren ze niet meer.

### *Goed effect van medicijnen*

Doparesponsieve dystonie reageert goed op een lage dosering van het medicijn L-Dopa. Dit medicijn blijft ook zijn effect houden na langdurig gebruik. Als gevolg van de medicijnen verdwijnen de klachten helemaal of nagenoeg helemaal. In tegenstelling tot bij volwassenen met de ziekte van Parkinson hebben kinderen vaak weinig bijwerkingen als gevolg van dit medicijn.

### *Kinderen*

Wanneer volwassenen met een doparesponsieve dystonie zelf kinderen krijgen, hebben deze kinderen een vergrote kans om ook zelf een doparesponsieve dystonie te krijgen wanneer er sprake is van een fout in het GCH-1 gen. Deze kans is maximaal 50%. De ziekte erft namelijk autosomaal dominant over. Dat houdt in dat een fout in één van de twee chromosomen een al kan zorgen voor het ontstaan van deze ziekte. Naast de fout in het erfelijk materiaal spelen ook nog andere niet opgehelderde factoren een rol. Zo blijken meisjes een vier maal grotere kans te hebben om deze ziekte te krijgen dan jongens. Eén op de drie kinderen met de fout krijgt daadwerkelijk klachten.

De vorm van dopa-responsieve dystonie veroorzaakt door een tyrosinehydroxylase deficiëntie erft zogenaamd autosomaal recessief over. Dat houdt in dat een kind pas klachten krijgt wanneer twee chromosomen een fout bevatten. Vaak zijn beide ouders drager van de fout in het erfelijk materiaal zonder dat zij zelf klachten hebben. Wanneer een kind met deze vorm van doparesponsieve dystonie zelf kinderen krijgen, hebben deze kinderen alleen kans om zelf ook deze ziekte te krijgen wanneer de partner zelf drager is van de fout in het erfelijk materiaal.

## **Hebben broertjes en zusjes een verhoogde kans om ook een doparesponsieve dystonie te krijgen?**

Doparesponsieve dystonie wordt veroorzaakt door een fout in het erfelijk materiaal. Deze fout kan in de familie doorgegeven worden, de fout kan ook ontstaan zijn bij het kind zelf. Per fout verschilt de kans voor broertjes en zusjes om ook deze fout geërfd te hebben. Echter lang niet alle kinderen die de fout in het erfelijk materiaal geërfd hebben, krijgen zelf ook klachten. Blijkbaar spelen nog andere factoren een rol die bepalen of de fout in het erfelijk materiaal er voor zorgt dat een kind ook daadwerkelijk een doparesponsieve dystonie krijgt. Een klinisch geneticus kan hier meer informatie over geven.

### **Links**

[www.dystonievereniging.nl](http://www.dystonievereniging.nl)

(Nederlandse dystonie vereniging)



## Referenties

1. Autosomal-dominant guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency with novel mutations. Yum MS, Ko TS, Yoo HW, Chung SJ. *Pediatr Neurol.* 200;38:367-9.
2. Dopa-responsive dystonia presenting as delayed and awkward gait. Cheyette BN, Cheyette SN, Cusmano-Ozog K, Enns GM. *Pediatr Neurol.* 2008;38:273-5.
3. Treatment of dystonia. Jankovic J. *Lancet Neurol.* 200;5:864-72.

Laatst bijgewerkt: 24 november 2008

Auteur: J.H. Schieving